

Η αρτηριακή σκληρία ως παθοφυσιολογικός και προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Ε. Κολλάρη, Μ. Γραμματίκη,
Χ. Κουμαράς, Ε. Παπαδοπούλου,
Ε. Γκαλιαγκούση, Α. Καραγιάννης

*Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ,
Ιπποκράτειο ΓΠΝ, Θεσσαλονίκη*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η εμφάνιση της αρτηριακής σκληρίας αποτελεί τη συνέπεια της γήρανσης του αγγειακού δένδρου και των επιπτώσεων που έχουν σε αυτό τα νοσήματα φθοράς. Η παρουσία της συσχετίστηκε πρώιμα με την ύπαρξη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, χρόνιας νεφρικής νόσου, άνοιας, αλλά και με τη συνολική θνητότητα. Στην παθοφυσιολογία της εμπλέκονται δομικοί, νευροενδοκρινικοί, φλεγμονώδεις και γενετικοί παράγοντες, γεγονός που καταδεικνύει την πολυπαραγοντική αιτιολογία της. Η αρτηριακή σκληρία μπορεί σήμερα να προσδιοριστεί μη επεμβατικά, είτε άμεσα με τον καθορισμό της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος, είτε έμμεσα από την αύξηση του κεντρικού αυξητικού δείκτη. Η αρτηριακή σκληρία συνδέεται όχι μόνο με την εκδήλωση αλλά και με τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα, η αρτηριακή σκληρία –σε συνδυασμό με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου– μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Λέξεις ευρετηρίου: Ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος, κεντρικός αυξητικός δείκτης, αρτηριακή σκληρία, στεφανιαία νόσος, χρόνια νεφρική νόσος.

Ε. Κολλάρη
Δημητσάνας 29, 566 26 Συκίες, Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2311-212 320, 6977 898 791
e-mail: erietakollari@hotmail.com

Arterial stiffness as pathophysiological and prognostic factor of coronary heart disease in patients with chronic renal disease

E. Kollari, M. Grammatiki,
C. Koumaras, I. Papadopoulou,
E. Gkaliagkousi, A. Karagiannis

*2nd Propedeutic Department of Internal Medicine, Medical
School, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokraton
Hospital, Thessaloniki, Greece*

ABSTRACT: Arterial stiffness reflects the impact of aging and chronic degenerative diseases on the vascular system. Arterial stiffness's presence was early associated with increased cardiovascular risk, chronic renal disease or dementia, as well as with the overall mortality rate. Structural, neuroendocrine, inflammatory and genetic factors are involved into arterial stiffness' pathophysiology, something that indicates its multifactorial etiology. Nowadays, arterial stiffness can be determined noninvasively; either directly through the determination of the pulse wave velocity, or indirectly through the increase of augmentation index. Several studies correlate the arterial stiffness with the onset, as well as with the severity of coronary disease. Particularly in patients with chronic kidney disease, who are at increased risk of cardiovascular events, the evaluation of arterial stiffness combined with conventional risk factors, may contribute to a better assessment of total cardiovascular risk.

Key words: Pulse wave velocity, augmentation index, arterial stiffness, coronary artery disease, chronic kidney disease.

E. Kollari
29 Dimitsanas street, GR-566 26 Sykies, Thessaloniki, Greece
Tel: (+30) 2311-212 320, (+30) 6977 898 791
e-mail: erietakollari@hotmail.com

1. Εισαγωγή

Η αρτηριακή σκληρία είναι αποτέλεσμα της γήρανσης του αρτηριακού δένδρου και της επίδρασης σε αυτό κλασικών και μη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Η παρουσία της συσχετίστηκε με την ύπαρξη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και την πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, άνοιας, νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και με τη συνολική θνητότητα.¹⁻⁸ Η αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με δομικές και λειτουργικές μεταβολές του αρτηριακού δένδρου, το οποίο αποτελείται από αγγεία ελαστικού τύπου (π.χ. αορτή, καρωτίδα, λαγόνια) και μυϊκού τύπου (μηριαία, ιγνυακή, οπίσθια κνημιαία).⁹ Η αρτηριακή σκληρία αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία στις ελαστικές και όχι στις μυϊκές αρτηρίες και σχετίζεται πιο στενά με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και του πάχους των αρτηριών.¹⁰ Το αρχικό προσπίπτον κύμα παράγεται από την αριστερή κοιλία κατά τη διάρκεια της συστολής και ταξιδεύει προς την περιφέρεια μέσω μιας διαδρομής χαμηλής αντίστασης, η οποία κρατά τη μέση πίεση σχεδόν αμετάβλητη. Ωστόσο, κοντά στα τριχοειδή αγγεία, το κύμα συναντά τα τελικά αρτηρίδια υψηλής αντίστασης (σημεία διακλάδωσης των αρτηριών και στο επίπεδο των προτριχοειδικών σφιγκτήρων). Στη διασταύρωση μεταξύ των χαμηλής αντίστασης-υψηλής ροής αρτηριών και υψηλής αντίστασης αρτηριδίων, συμβαίνει η ανάκλαση του κύματος.¹¹ Υπό κανονικές συνθήκες, σχεδόν το 80% του αρχικού κύματος ανακλάται στο επίπεδο των αρτηριδίων.¹² Το σφυγμικό κύμα πίεσης είναι ένα συνδυασμός του προσπίπτοντος κύματος και των κυμάτων που ανακλώνται προς την αριστερή κοιλία από την περιφέρεια. Οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών και ιδιαίτερα της αορτής καθορίζουν τα χαρακτηριστικά του σφυγμικού κύματος και, φυσικά, και την ταχύτητά του.

Καθώς οι μεγάλες ελαστικές αρτηρίες σκληραίνουν, η ταχύτητα του κύματος αυξάνεται. Όσο μεγαλύτερη είναι η αρτηριακή σκληρία τόσο αυξάνεται η ταχύτητα του προσπίπτοντος κύματος και το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει νωρίτερα και συγχωνεύεται με το συστολικό στοιχείο του προσπίπτοντος κύματος. Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση της συστολικής και τη μείωση της διαστολικής ΑΠ (αύξηση πίεσης σφυγμού), με αποτέλεσμα την ελάττωση της αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων.¹¹

1.1. Παθοφυσιολογία της αρτηριακής σκληρίας

Η ανάπτυξη της αρτηριακής σκληρίας είναι προϊόν αλληλεπίδρασης και αλλαγών που αφορούν τόσο στα

δομικά όσο και στα κυτταρικά στοιχεία του αγγειακού τοιχώματος.

α. Δομικοί παράγοντες

Η εξωκυττάρια ουσία (extracellular matrix, ECM) του αγγειακού τοιχώματος αποτελείται από κολλαγόνο, ελαστίνη, γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες.¹³ Η ελαστικότητα και η δυναμική αντοχή του τοιχώματος των μεγάλων αγγείων είναι το αποτέλεσμα της υψηλής αναλογίας ελαστίνης σε σχέση με το κολλαγόνο, η οποία σταδιακά μειώνεται προς την περιφέρεια.¹⁴ Οποιαδήποτε διαταραχή της ισορροπίας αυτής, είτε ως φυσιολογικό επακόλουθο της γήρανσης είτε ως παθολογικό επακόλουθο πρώιμων βλαβών, οδηγεί σε υπερπαραγωγή ανώμαλου κολλαγόνου και μειωμένες ποσότητες κανονικής ελαστίνης, τα οποία συμβάλλουν από κοινού στην εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας.¹⁵

Το κολλαγόνο και η ελαστίνη ρυθμίζονται από καταβολικές μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP). Οι τελευταίες (κυρίως οι MMP-2 και MMP-9) ενέχονται στον μεταβολισμό του αγγειακού τοιχώματος και έχουν βρεθεί αυξημένες σε νοσήματα με πρώιμη αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, όπως σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.^{16,17} Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, μέσω της κολλαγενολυτικής και ελαστινολυτικής δράσης τους υποβαθμίζουν την ποιότητα της εξωκυττάριας ουσίας, επηρεάζοντας την παραγωγή ασθενέστερου κολλαγόνου και φθαρμένων ινών ελαστίνης.¹³

β. Νευροενδοκρινικοί, φλεγμονώδεις και γενετικοί παράγοντες

Πολλές ορμόνες ενέχονται στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής σκληρίας. Τον σημαντικότερο ρόλο διαδραματίζουν κυρίως οι ορμόνες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Η αγγειοτενσίνη II (Ang II) διεγείρει τον σχηματισμό του κολλαγόνου, προκαλεί αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας και αγγειακή υπερτροφία, μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide NO), αυξάνει το οξειδωτικό στρες και μειώνει τη σύνθεση της ελαστίνης.¹⁸ Η αλδοστερόνη, επίσης, προάγει την αγγειακή σκλήρυνση και διεγείρει την υπερτροφία των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, την ίνωση και την έκφραση της ινωδονεκτίνης και προκαλεί αρτηριακή υπέρταση μέσω της λειτουργίας της ως αλατοκορτικοειδούς και της απελευθέρωσης βαζοπρεσίνης.¹⁹⁻²¹

Σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβή-τη ή μεταβολικό σύνδρομο, παρατηρείται αυξημένη αρτηριακή σκληρία σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.²² Παιδιά που είναι παχύσαρκα ή έχουν διαγνωστεί με μεταβολικό σύνδρομο, εμφανίζουν πρόωρα αυξημένη αρτηριακή σκληρία.²³ Έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναμία επιτείνουν τη δραστηριότητα του ΣΡΑΑ καθώς και την έκφραση των υποδοχέων AT2 της ΑΙΙ στον αγγειακό ιστό, οδηγώντας σε υπέρτροφία του τοιχώματος και ίνωση.^{24,25} Η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και η υπεργλυκαιμία αυξάνουν τη γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου. Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end-products, AGEs) προκύπτουν από μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και σχηματίζονται από μη αναστρέψιμες διασυνδέσεις σε σταθερές πρωτεΐνες του ιστού, όπως το κολλαγόνο.^{26,27} Το αποτέλεσμα είναι ένα πιο σκληρό κολλαγόνο που επιτείνει την αρτηριακή σκληρία,²⁸ ενώ η ποσότητα της ελαστικής στο τοίχωμα του αγγείου φαίνεται να μειώνεται μετά από μακροχρόνια έκθεση σε αυτά τα προϊόντα γλυκοζυλίωσης.^{29,30}

Το συνολικό φλεγμονώδες φορτίο του οργανισμού, με βάση τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP), μπορεί επίσης να σχετίζεται με τη λειτουργία του αγγειακού τοιχώματος. Τα επίπεδα της MMP-9 συσχετίστηκαν με τα επίπεδα της CRP στον ορό νέων ασθενών, καταδεικνύοντας έτσι μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής και αύξησης της αρτηριακής σκληρίας.¹⁷ Πρόσφατες μελέτες συσχέτισαν τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας CRP (hs CRP) με την αρτηριακή σκληρία.³¹⁻³³ Πράγματι, βρέθηκε ότι σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως οι συστηματικές αγγειίτιδες και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η φλεγμονή σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένη αρτηριακή σκληρία.^{34,35}

Η αύξηση των γνώσεων γύρω από την αρτηριακή σκληρία υπήρξε ένα μεγάλο κίνητρο στο πεδίο της έρευνας για να κατανοηθεί το υποκείμενο μοριακό, κυτταρικό και γενετικό υπόβαθρο που οδηγεί σε αυτήν.³⁶ Μελέτες ανάλυσης, σύνδεσης και πολυμορφισμού αποκάλυψαν μια πρώτη ομάδα γονιδίων που σχετίζονται με το ΣΡΑΑ, τις ελαστικές ίνες δομικών στοιχείων των αγγείων, τις MMP και την οδό του NO. Μια δεύτερη ομάδα γονιδίων εντοπίστηκε κυρίως με μελέτες πολυμορφισμού που πιθανόν να εμπλέκονται και στην ίδια την παθοφυσιολογία της αρτηριακής σκληρίας, και περιλαμβάνει γονίδια των β-αδρενεργικών υποδοχέων, των υποδοχέων ενδοθηλίνης και μορίων φλεγμονής.³⁶ Μια τελευταία ομάδα γονιδίων ανακαλύφθηκε από με-

λέτες ανάλυσης γονιδιώματος και ερευνά νέους μηχανισμούς, άσχετους με την ως τώρα τρέχουσα γνώση για την αρτηριακή σκληρία, που αφορούν μεταφραστικά μονοπάτια τα οποία ελέγχονται από τη γονιδιακή έκφραση, τη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την ανοσιακή απάντηση μέσα στο αγγειακό τοίχωμα.³⁶ Δυστυχώς, παρόλη τη μεγάλη προσπάθεια στον τομέα της έρευνας τα τελευταία χρόνια, οι περισσότερες γενετικές μελέτες απέδειξαν βέβαια κάποια στατιστική συσχέτιση, αλλά όλες σχεδόν απέτυχαν στο να αποκαλύψουν καινούργια μόρια καθοριστικά για την αρτηριακή σκληρία. Αυτό οφείλεται πιθανότατα στην πολυπαραγοντική αιτιολογία της, ώστε κάθε ξεχωριστό γονίδιο φαίνεται να συνεισφέρει ελάχιστα στην τελική διαμορφωσή της.

2. Προσδιορισμός της αρτηριακής σκληρίας

Στην κλινική πράξη, η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) κατά μήκος της κατιούσας αορτής είναι η κύρια μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας.^{37,38} Η τονομετρία επιπέδωσης (applanation tonometry) είναι η κύρια τεχνική που χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος πίεσης στη μηριαία αρτηρία και στην κοινή καρωτίδα. Η καρωτιδομηριαία PWV θεωρείται σήμερα η μέθοδος εκλογής για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας, διότι αποτελεί μια εύκολη στην εκτέλεση, μη επεμβατική μέθοδο, οικονομική και αναπαραγωγίμη, έχει την υψηλότερη προγνωστική αξία καρδιαγγειακών συμβαμάτων και δεν επηρεάζεται από άλλους παράγοντες, όπως π.χ. την καρδιακή συχνότητα.³⁹⁻⁴⁵ Με τη χρήση τονομετρίας επιπέδωσης στην κερκιδική αρτηρία μπορεί να εκτιμηθεί έμμεσα η αορτική σκληρία από την αύξηση του κεντρικού αυξητικού δείκτη (Augmentation Index, AIX). Αρχικά προσδιορίζεται η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος πίεσης-ροής στην κερκιδική αρτηρία, και στη συνέχεια με τη βοήθεια μιας μαθηματικής συνάρτησης μεταφοράς, λαμβάνεται η αντίστοιχη κυματομορφή στην αορτή.⁴⁶⁻⁴⁸ Ο AIX δεν είναι τόσο αξιόπιστη μέθοδος προσδιορισμού της αορτικής σκληρίας διότι επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η διάρκεια του καρδιακού κύκλου (και κατά συνέπεια του καρδιακού ρυθμού), η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, το εύρος του ανακλώμενου κύματος, η διαστολική ΑΠ και το ύψος του ασθενούς.¹¹ Σε αντίθεση με την PWV, η οποία είναι ένα άμεσο μέτρο της αρτηριακής σκληρίας, ο AIX είναι μό-

νον έμμεση μέθοδος μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας. Ωστόσο, δεν παύει να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις ανακλάσεις των κυμάτων.^{11,49}

3. Η προγνωστική αξία της αρτηριακής σκληρίας για τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου

Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας, η οποία αντανακλά τις μεταβολές του αρτηριακού τοιχώματος, ίσως να αντανακλά παράλληλα και αλλοιώσεις στη περιοχή των στεφανιαίων αρτηριών. Φθαρμένες ίνες ελαστίνης, συσώρευση ανώμαλου κολλαγόνου και υπερτροφία των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων μπορεί να υπάρχουν παράλληλα και στη στεφανιαία κυκλοφορία.⁵⁰⁻⁵² Με την πρόοδο της ηλικίας και υπό την επίδραση των κλασικών και μη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, οι μεγάλες ελαστικές αρτηρίες γίνονται όλο και πιο δύσκαμπτες καθώς η αρτηριακή σκληρία αυξάνει. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, όπως προαναφέρθηκε, μια αύξηση στη συστολική ΑΠ και μείωση στη διαστολική ΑΠ (αύξηση πίεσης παλμού), που ελαττώνει τη στεφανιαία αιμάτωση.¹¹ Η αυξημένη συστολική ΑΠ, επίσης, αυξάνει το μεταφορτίο της αριστεράς κοιλίας με αποτέλεσμα την αύξηση των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Επιπρόσθετα, η αρτηριακή σκληρία συνδέεται θετικά με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας,⁵³⁻⁵⁵ έναν γνωστό παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου σε νορμοτασικούς και υπερτασικούς ασθενείς.^{54,56}

Η αορτική σκληρία φαίνεται ότι αποτελεί ενδιάμεσο σημείο πριν την τελική εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Έμμεσες ενδείξεις για την επίδραση της αρτηριακής σκληρίας στην εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων προέρχονται από μελέτες παρατήρησης που συσχετίζουν την αρτηριακή σκληρία με τους περισσότερους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.¹¹ Επίσης, η αορτική σκληρία φαίνεται να έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία τόσο για την καρδιαγγειακή όσο και για την ολική θνησιμότητα, τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα στεφανιαία επεισόδια, σε ασθενείς με ανεπίπλεκτα ιδιοπαθή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, αυξημένη ηλικία, και στον γενικό πληθυσμό.¹¹ Επιπλέον, η αορτική σκληρία διατηρεί την προγνωστική της αξία για στεφανιαίο σύμβαμα και μετά την προσαρμογή της με το Framingham risk score, γεγονός που υποδηλώνει ότι έχει επιπλέον σημασία μέσα σε έναν συνδυασμό παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.⁵⁷ Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση σε 17.635 άτομα παρατηρήθηκε ότι η

προσθήκη της PWV σε υπολογιστικά μοντέλα, που περιλαμβάνουν τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, βελτιώνει σημαντικά την πρόβλεψη του κινδύνου αυτού.⁵⁸

Πολλές σύγχρονες μελέτες συνδέουν την αρτηριακή σκληρία όχι μόνο με την εκδήλωση, αλλά και με τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου.⁵⁹ Έχει παρατηρηθεί ότι η αυξημένη καρωτιδομηριαία PWV σχετίζεται με την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου (>50% στένωση στην εσωτερική διάμετρο τουλάχιστον μιας στεφανιαίας αρτηρίας) σε υπέρβαρους και σε παχύσαρκους ασθενείς.⁶⁰ Επίσης η μέση PWV ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν και η συσχέτιση αυξάνονταν ανάλογα με τον αριθμό των στενωμένων αγγείων.⁶¹ Τέλος, κατά την έμμεση μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας με τη χρήση του Aix βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της αρτηριακής σκληρίας και της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου σε συμπτωματικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κλασική στεφανιογραφία.⁶² Φαίνεται λοιπόν από τις παραπάνω μελέτες ότι ο προσδιορισμός της αρτηριακής σκληρίας δεν είναι μόνο μια απλή ένδειξη ύπαρξης στεφανιαίας νόσου, αλλά αντανακλά σε σημαντικό βαθμό και τη βαρύτητα των βλαβών στο στεφανιαίο αρτηριακό δένδρο.

4. Η αρτηριακή σκληρία ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) αναμένεται να αυξηθεί δραματικά τα επόμενα χρόνια. Αυτό είναι το αποτέλεσμα της αύξησης του επιπολασμού των δύο μεγάλων νοσημάτων που ευθύνονται για τη XNN, του σακχαρώδη διαβήτη και της αρτηριακής υπέρτασης.⁶³ Η εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με XNN περιλαμβάνει πολλούς μηχανισμούς. Η αυξημένη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο της εξωκυττάριας ουσίας και η υπερτροφία των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων προωθούνται από τη συστηματική και την τοπική ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ. Περαιτέρω, η ελαστικότητα και αποδόμηση του κολλαγόνου και άλλων πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας μειώνεται λόγω συσώρευσης των AGEs και αντιδράσεων με μεθυλογλυοξάλη και άλλες καρβονυλικές ενώσεις, οι οποίες αυξάνονται στον ορό ουραιμικών ασθενών.^{64,65} Τέλος, η αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με XNN χαρακτηρίζεται από διάσπαρτες αποτιτανώσεις στον μέσο χιτώνα χωρίς ιδιαίτερα στοιχεία φλεγμονής, δημιουργώντας μια ιστολογική εικόνα εντελώς

διαφορετική από τις αποτιτανώσεις στις αθηρωματικές πλάκες.^{66,67}

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν ότι οι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά και συνολικής θνησιμότητας.⁶⁸ Συγκεκριμένα, η συσχέτιση της ΧΝΝ με τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι σημαντική, περισσότερο και από την ήπια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που δεν έχει προκαλέσει ακόμα αύξηση στην κρεατινίνη ορού.⁶⁹ Οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι μείζονος σημασίας για τον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι εντοπίζονται συχνά στους ασθενείς με ΧΝΝ, οι παραδοσιακοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου αδυνατούν να προβλέψουν με ακρίβεια την επιβίωση σε ασθενείς με ΧΝΝ.⁷⁰ Νέοι βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και καρδιαγγειακής νόσου, όπως η αρτηριακή σκληρία, πιθανόν να βοηθήσουν στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ διαπιστώθηκε η ότι η PWV και ο AIX σχετίζονται με την έκταση της στεφανιαίας απόφραξης και η συσχέτιση αυξάνει ανάλογα με τον αριθμό των προσβεβλημένων αγγείων.⁷¹ Βέβαια οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν πολύ συχνά –εκτός από στεφανιαία– νόσο βαλβιδοπάθειες, μυοκαρδιοπάθειες και καρδιακές αρρυθμίες, που προκαλούν συχνά καρδιαγγειακά συμβάματα. Η στεφανιαία νόσος δηλαδή, εξηγεί και αυτή ένα μέρος και όχι το σύνολο του καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς. Και σε μια πρόσφατη ελληνική μελέτη σε 96 ασθενείς υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, βρέθηκε ότι η αρτηριακή σκληρία είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης στεφανιαίας νόσου.⁷² Επίσης, το μέγεθος της PWV και ο βαθμός του eGFR (από αρχικά στάδια έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας) συσχετίστηκαν με τον αριθμό των στεφανιαίων αγγείων που είχαν στένωση.⁷³ Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για αυτή την ισχυρή συσχέτιση δεν είναι ακόμα καλά τεκμηριωμένοι. Αυτό το κενό στην ιατρική γνώση έρχεται να συμπληρώσει η μεγάλη ευρωπαϊκή μελέτη EURECA-m (European Renal and Cardiovascular Medicine), η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό την προώθηση συνεργασιών μεταξύ των ευρωπαϊκών κέντρων και με στόχο τη συνέχιση της έρευνας στην περιοχή επικάλυψης των καρδιαγγειακών επιπλοκών και νεφρικών παθήσεων.⁷⁴ Ωστόσο, φαίνεται ότι η αρτηριακή σκληρία αυξάνεται με την προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας,⁷⁵⁻⁷⁷ και

μάλιστα προάγει την περαιτέρω εξέλιξη της νεφρικής νόσου.⁷⁸⁻⁸⁰ Ο κεντρικός αυξητικός δείκτης και η κεντρική πίεση παλμού έχουν επίσης ανεξάρτητη προγνωστική αξία για όλες τις αιτίες θνησιμότητας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.^{81,82} Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία, ως δείκτης καρδιαγγειακής νόσου στους νεφροπαθείς, συνδέεται με διάφορους άλλους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η μικρολευκωματινουρία και η πρωτεϊνουρία, η αγγειακή επασβέστωση και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.⁷⁰

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association, AHA) δεν συστήνεται η μέτρηση της αορτικής σκληρίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.⁸³ Βέβαια πρωτοπόροι συγγραφείς όπως ο O'Rourke, πιστεύουν με βάση πρόσφατες μεταanalύσεις ότι πρέπει να εκτιμάται σε όλους τους ασθενείς με αυξημένους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση.⁸⁴ Παρά το γεγονός όμως ότι η χρήση της αρτηριακής σκληρίας ως μεθόδου προσυμπτωματικού ελέγχου σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν μπορεί να εκπληρώσει τα προτεινόμενα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για πρωιμη ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου,⁸⁵ τα μέχρι τώρα στοιχεία δείχνουν ότι ο συνδυασμός δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών μαζί με πληροφορίες που προέρχονται από την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας μπορούν να συντελέσουν στην έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία των ασθενών.

5. Συμπεράσματα

Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της βιολογικής-λειτουργικής κατάστασης των αρτηριών και των αλλοιώσεων που έχουν υποστεί από τη μακροχρόνια επίδραση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Με τη βοήθεια νέων τεχνολογικών μεθόδων έχει καταστεί δυνατή τόσο η αναγνώριση όσο και η παρακολούθηση των δομικών βλαβών του αγγειακού τοιχώματος, και μάλιστα με μη επεμβατικό τρόπο. Η ορθολογική χρήση των μεθόδων αυτών θα μπορούσε να συνεισφέρει είτε στον εντοπισμό ασυμπτωματικών ατόμων υψηλού κινδύνου και στην εκτίμηση του μελλοντικού τους καρδιαγγειακού κινδύνου, είτε στην παρακολούθηση της εξέλιξης της αγγειακής νόσου σε συμπτωματικούς ασθενείς και της ανταπόκρισής τους σε μία συγκεκριμένη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999, 281:634–639
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The framingham heart study. *Circulation* 2001, 103:1245–1249
- Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. Save investigators. Survival and ventricular enlargement. *Circulation* 1997, 96:4254–4260
- Vaccarino V, Berger AK, Abramson J et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001, 88:980–986
- Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R et al. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in shep. Systolic hypertension in the elderly (shep) cooperative research group. *Am J Hypertens* 2001, 14:798–803
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999, 99:2434–2439.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in europe (syst- eur) trial. *Lancet* 1998, 352:1347–1351
- Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 1997, 30:1410–1415
- Gkaliagkousi E, Douma S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hippokratia* 2009, 13:70–75
- Zhang Y, Agnoletti D, Protogerou AD et al. Characteristics of pulse wave velocity in elastic and muscular arteries: A mismatch beyond age. *J Hypertens* 2013, 31:554–559
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006, 27:2588–2605
- Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000, 25:303–367
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:932–943
- Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002, 17:543–551
- Johnson CP, Baugh R, Wilson CA et al. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: Implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol* 2001, 54:139–145
- Gkaliagkousi E, Doumas M, Gavriilaki E et al. Elevated levels of mmp-9 in untreated patients with stage i essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012, 34:561–566
- Yasmin, McEniery CM, Wallace S et al. Matrix metalloproteinase-9 (mmp-9), mmp-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:372.
- Dzaou VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986, 8:553–559
- Lacolley P, Labat C, Pujol A et al. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: Effects of eplerenone. *Circulation* 2002, 106:2848–2853
- Blacher J, Amah G, Girerd X et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997, 10:1326–1334
- Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res* 2013, 50:89–99
- Koumaras C, Katsiki N, Athyros VG et al. Metabolic syndrome and arterial stiffness: The past, the present and the future. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013, 14:687–689
- Tounian P, Aggoun Y, Dubern B et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: A prospective study. *Lancet* 2001, 358:1400–1404
- Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y et al. Role of angiotensin ii in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:2021–2026
- Nickenig G, Røling J, Strehlow K et al. Insulin induces upregulation of vascular at1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998, 98:2453–2460
- Lee AT, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann NY Acad Sci* 1992, 663:63–70
- Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev* 2001, 122:735–755
- Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2000, 275:39027–39031
- Winlove CP, Parker KH, Avery NC et al. Interactions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Diabetologia* 1996, 39:1131–1139
- Konova E, Baydanoff S, Atanasova M et al. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol* 2004, 39:249–254
- Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005, 46:1118–1122
- Nagano M, Nakamura M, Sato K et al. Association between serum c-reactive protein levels and pulse wave velocity: A population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005, 180:189–195
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van der Meer IM et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: The rotterdam study. *Atherosclerosis* 2004, 176:111–116
- Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006, 114:1185–1192
- Booth AD, Wallace S, McEniery CM et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: A model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004, 50:581–588
- Lacolley P, Challande P, Osborne-Pellegrin M et al. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc Res* 2009, 81:637–648
- Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002, 15:743–753
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement.

- Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995, 26:485-490
39. Lantelme P, Mestre C, Lievre M et al. Heart rate: An important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002, 39:1083-1087
 40. Haesler E, Lyon X, Pruvot E et al. Confounding effects of heart rate on pulse wave velocity in paced patients with a low degree of atherosclerosis. *J Hypertens* 2004, 22:1317-1322
 41. O'Rourke MF, Hayward CS. Arterial stiffness, gender and heart rate. *J Hypertens* 2003, 21:487-490
 42. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ et al. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: Influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension* 2005, 45:222-226
 43. Zambanini A, McGTSA, Hughes AD et al. Central aortic pressure influences pulse wave velocity. *Hypertension* 2002,40:e10-11
 44. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A et al. Endothelial function, arterial stiffness and lipid lowering drugs. *Expert Opin Ther Targets* 2007, 11:1143-1160
 45. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012, 30:445-448
 46. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996, 27:168-175
 47. Chen CH, Nevo E, Fetics B et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997, 95:1827-1836
 48. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001, 38:932-937
 49. Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens* 2014, 8:74-82
 50. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005,45:1050-1055.
 51. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part i: Aging arteries: A "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003, 107:139-146
 52. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993, 88:993-1003
 53. Asmar RG, Pannier B, Santoni JP et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988, 78:941-950
 54. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension* 1995, 25:651-659
 55. London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ace inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994, 90:2786-2796
 56. Roman MJ, Saba PS, Pini R et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992,86:1909-1918
 57. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: A longitudinal study. *Hypertension* 2002, 39:10-15
 58. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013 «υπό δημοσίευση».
 59. Park SM, Seo HS, Lim HE et al. Assessment of arterial stiffness index as a clinical parameter for atherosclerotic coronary artery disease. *Circ J* 2005, 69:1218-1222
 60. Bechlioulis A, Vakalis K, Naka KK et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with the presence of angiographic coronary artery disease in overweight and obese patients. *Am J Hypertens* 2013, 26:265-270
 61. Alarhabi AY, Mohamed MS, Ibrahim S et al. Pulse wave velocity as a marker of severity of coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009, 11:17-21
 62. Weber T, Auer J, O'Rourke MF et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004, 109:184-189
 63. Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ et al. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53:2129-2140
 64. Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ et al. Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 1994, 343:1519-1522
 65. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K et al. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: Origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1999, 55:389-399
 66. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: A stiff challenge for the nephrologist: Does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004, 66:1315-1333
 67. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: Mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:1161-1170
 68. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004, 351:1296-1305
 69. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin c and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006, 145:237-246
 70. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C. Arterial stiffness in chronic kidney disease: The usefulness of a marker of vascular damage. *Int J Nephrol* 2011, 2011:734832
 71. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P et al. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005, 18:388-396
 72. V. Raikou, D. Kyriaki, N. Katsilampros. Arterial stiffness and cardiovascular disease in patients on renal replacement therapy. *Ελληνική Νεφρολογία* 2012, 24:253-260
 73. Chen CC, Hung KC, Hsieh IC et al. Association between peripheral vascular disease indexes and the numbers of vessels obstructed in patients with coronary artery disease. *Am J Med Sci* 2012, 343:52-55
 74. Covic A, Fliser D, Goldsmith D et al. Promoting scientific collaboration and education in cardiovascular-renal medicine: Eurecam: An era-edta-based working group. *NDT Plus* 2009

75. Wang MC, Tsai WC, Chen JY et al. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005, 45:494–501
76. Ix JH, Katz R, De Boer IH et al. Association of chronic kidney disease with the spectrum of ankle brachial index the chs (cardiovascular health study). *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:1176–1184
77. Makita S, Abiko A, Naganuma Y et al. Chronic kidney disease is associated with increased carotid artery stiffness without morphological changes in participants of health check-up programs. *Atherosclerosis* 2010, 213:306–310
78. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP et al. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension* 2010, 55:1110–1115
79. Chue CD, Edwards NC, Davis LJ et al. Serum phosphate but not pulse wave velocity predicts decline in renal function in patients with early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26:2576–2582
80. Tomiyama H, Tanaka H, Hashimoto H et al. Arterial stiffness and declines in individuals with normal renal function/early chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2010, 212:345–350
81. London GM, Blacher J, Pannier B et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001, 38:434–438
82. Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002, 39:735–738
83. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 accf/aha guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2010, 122:2748–2764
84. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:1318–1327
85. Strong K, Wald N, Miller A et al. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World health organization consultation group report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen* 2005, 12:12–19

Ημερομηνία Υποβολής 22/02/2014

Ημερομηνία Έγκρισης 21/05/2014